

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Anežka Ryčková

Obor 5345R008 OPTOMETRIE

Studijní rok 2015/2016

VEDOUcí BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

MUDr. Prachařová Zuzana

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením MUDr. Zuzany Prachařové za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci 2. 5. 2016

Anežka Ryčková

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat paní MUDr. Prachařové za vedení práce a trpělivý přístup. Taktéž děkuji MUDr. Šimičákovi a MUDr. Šínovi, Ph.D., FEBO z oční kliniky FNOL za poskytnutí fotodokumentace a materiálů a jejich odborné poradenství v dané tématice.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektu IGA PřF UP v Olomouci s názvem "Optometrie a její aplikace", č. IGA_PrF_2016_015.

Obsah

ÚVOD.....	6
1 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE.....	7
1.1 Vyšetřovací metody	10
1.1.1 Vyšetření zrakové ostrosti	10
1.1.2 Vyšetření Amslerovou mřížkou.....	11
1.1.3 Biomikroskopické vyšetření	11
1.1.4 Fluorescenční angiografie.....	11
1.1.5 Indocyaninová angiografie	12
1.1.6 Optická koherenční tomografie	13
1.1.7 Elektrofyziologická vyšetření	14
1.2 Terapie VPMD	14
1.2.1 Fotodynamická terapie.....	15
1.2.2 Laserová fotokoagulace	16
1.2.3 Transpupilární termoterapie.....	16
1.2.4 Chirurgická terapie	17
1.2.5 Radioterapie	18
2 MAKULÁRNÍ EDÉM	19
2.1 Makulární edém z diabetické příčiny	19
2.2 Makulární edém z příčiny okluze retinální vény.....	20
2.3 Vyšetření a klinický obraz	22
2.3.1 Oftalmoskopie.....	22
2.3.2 Fluorescenční angiografie.....	24
2.3.3 Optická koherenční tomografie a ultrazvukové vyšetření	24
2.4 Terapie.....	25
2.4.1 Laserová fotokoagulace	25
2.4.2 Chirurgická terapie	27
3 INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE.....	28
3.1 Anti-vaskulární endoteliální růstový faktor	28
3.2 Léčba anti-VEGF preparáty	29
3.2.1 Bevacizumab (Avastin) a ranibizumab (Lucentis)	31
3.2.2 Pegaptanib sodný (Macugen).....	33
3.2.3 Aflibercept (Eylea)	35

3.4 Způsob aplikace	36
3.5 Rizika při léčbě anti-VEGF preparáty.....	37
4 PŘÍPADOVÁ STUDIE	39
ZÁVĚR	41
SEZNAM LITERATURY A ZDROJŮ	42
SEZNAM UŽITÝCH ZKRATEK.....	44

ÚVOD

Zrak je nejdůležitějším smyslovým orgánem člověka pro jeho orientaci v prostoru, proto je důležité o něj řádně pečovat. Ať už jde o péči o zrak ve smyslu pravidelných návštěv oftalmologa či optometristy, nošení potřebné korekce či dodržování hygienických zásad při nošení kontaktních čoček. Bohužel existují i faktory, kterým člověk nedokáže dobře sám předejít. Těmi jsou například nemoci systémového charakteru, jakým je diabetes mellitus či projevy stárnutí, které mohou ovlivnit vývoj oka a způsobovat oční komplikace. I pro výkon optometristy je důležité mít co možná nejširší přehled o všech očních onemocněních a komplikacích, majících vliv na kvalitu vidění. Stejně tak považuji za důležité znát možnosti léčby a být schopný poskytnout základní informace lidem s nálezem změn na sítnici.

Téma intravitreální aplikace jsem si zvolila kvůli jejímu revolučnímu a rychle se rozvíjícímu trendu v oftalmologii. Posledních zhruba 12 let zaznamenala tato léčba velký rozvoj u stále více diagnóz a svou úspěšností zastiňuje dosavadní metody léčby mnohých očních onemocnění. Zároveň se neustále rozšiřují indikační kritéria pro jejich užití.

Tato práce pojednává právě o nejčastějších onemocněních dnešní doby spojených s úbytkem zrakové ostrosti. Jedná se o věkem podmíněnou makulární degeneraci a makulární edém způsobený zejména diabetickou retinopatií a trombotickým uzávěrem kmene či větve centrální retinální vény, dohromady tvořící až 70 % případů slepoty v rozvinutých zemích. První dvě části práce pojednávají o těchto nemocech, jejich projevech, možnostech vyšetření a dosavadní terapie. Mnoho z metod léčby je již považováno za zbytečně rizikové a nepřinášející trvalý pozitivní výsledek. Většina je tedy nahrazena intravitreální léčbou pomocí tzv. anti-VEGF látek. Tato práce obsahuje srovnání jednotlivých dostupných anti-VEGF látek podle různých studií, způsob, jakým se aplikují do oka i možné komplikace při jejich užití.

Práce má za cíl předat čtenářům povědomí nejen o této nové metodě léčby, ale i bližší informace o výše zmíněných onemocněních. Počátky každé z nich můžeme totiž i my optometristé včas odhalit a napomoci tak včasné a úspěšné léčbě.

1 VĚKEM PODMÍNĚNÁ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je onemocnění postihující výhradně makulární oblast u jedinců nad 50 let, při níž dochází k poklesu centrální zrakové ostrosti a je nejčastější příčinou slepoty ve vyspělých zemích. V počátcích je obtížnější rozeznat, podléhá-li sítnice pouze fyziologickým faktorům stárnutí, nebo jestli se již jedná o vážnější problém. Přirozený proces stárnutí se projevuje typickými tvrdými drůzami a nepravidelnou pigmentací v oblasti makuly. Dochází k úbytku gangliových buněk v sítnici, avšak zraková ostrost zůstává zachována na fyziologické úrovni na rozdíl od patologického stavu při VPMD. Dalším přirozeným projevem stárnutí je ztráta foveolárního reflexu. Při onemocnění dochází především k poškození choriokapilaris, Bruchovy membrány a retinálního pigmentového epitelu, čímž dochází k úbytku fotoreceptorů. [1, 2]

VPMD se dělí na častější suchou atrofickou nonexsudativní formu, která zastupuje 85 % - 90 % případů, a vlhkou exsudativní formu. Riziko získání vlhké formy VPMD je pak zbylých téměř 15 %. [3]

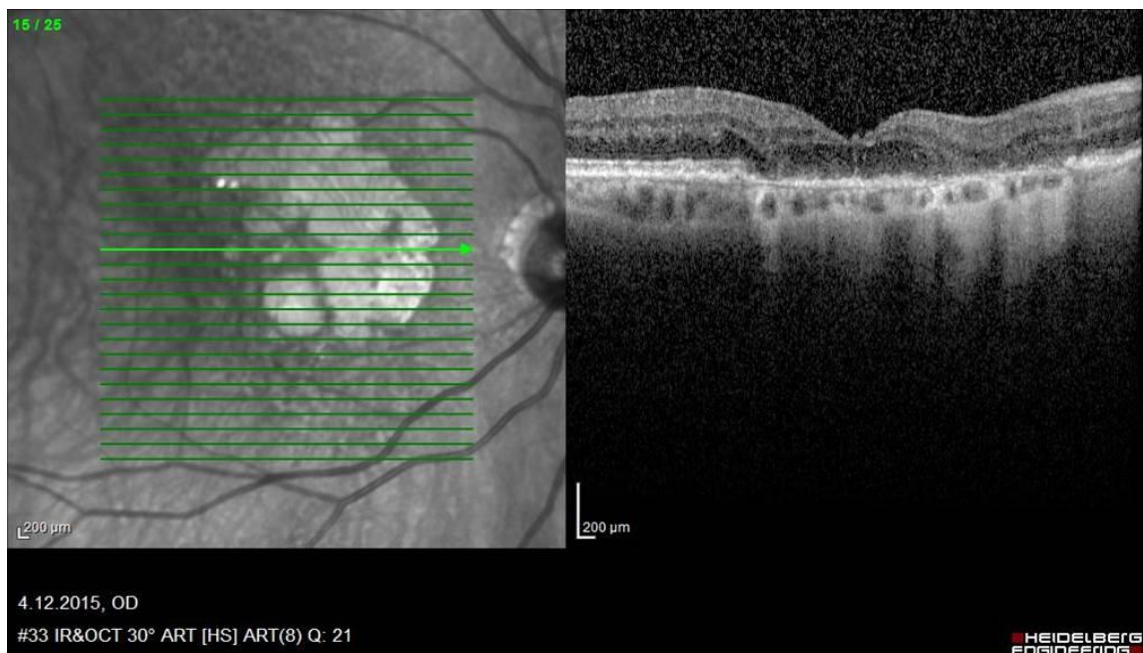
Suchá forma VPMD

Určujícím faktorem pro rozeznání nemoci je přítomnost drůz, změny v retinálním pigmentovém epitelu (RPE) a nakonec geografická atrofie RPE. Měkké drůzy jsou na rozdíl od již zmíněných tvrdých drůz větší, uvádí se nad 63 μ m, nemají jednoznačný tvar, splývají. Jejich splynutím vzniká nepravidelné poškození RPE. Pokud je jejich výskyt ve foveolární krajině, projeví se deformací čar při vyšetření Amslerovou mřížkou. Tvrdé drůzy nebývají spojovány s rizikem onemocnění, avšak při větším počtu je třeba sledovat, zdali nevznikají časem i drůzy měkké. Při přítomnosti drůz ještě nedochází ke ztrátě fotoreceptorů. [1, 3]

Změny v RPE jsou spojovány se všemi formami a stádii VPMD. V této vrstvě buněk dochází k tzv. hyperpigmentaci, bujení buněk nebo k přeskupování buněk do subretinálního prostoru. Hypopigmentace souvisí opět úzce s výskytem drůz. Pokud dochází až ke ztrátám melaninu v buňkách, opět je větší riziko vzniku vlhké formy VPMD.

Geografická atrofie je posledním stádiem suché formy VPMD (obrázek č. 1). Vyznačuje se již ohraničenou plochou postiženého retinálního pigmentového epitelu. Spolu s ním jde i o přilehlé vrstvy choriokapilaris a neuroretiny. Všechny tyto vrstvy jsou vzájemně spojené a při změnách a atrofii jedné z nich dochází k poškození ostatních. Geografická atrofie způsobuje již těžkou ztrátu zrakové ostrosti a snížení kontrastní citlivosti.

[3]



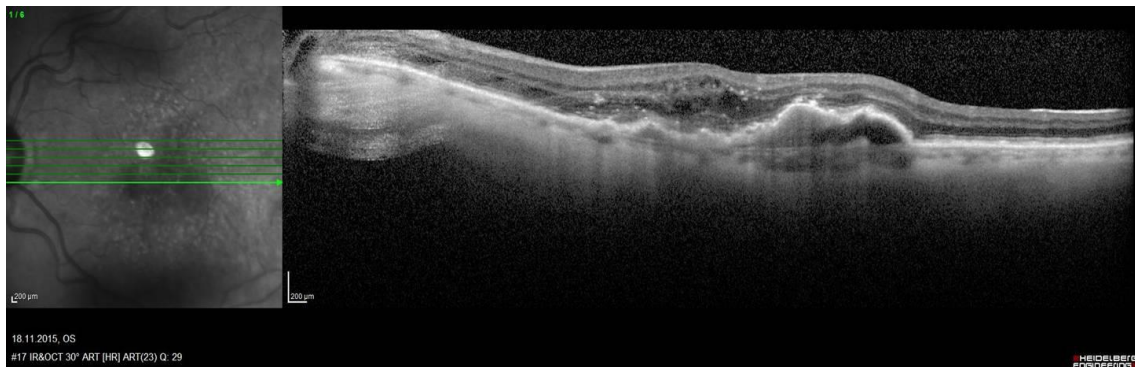
Obr. 1 Geografická atrofie RPE [4]

Vlhká forma VPMD

Vlhkou formu nemoci charakterizuje ablace RPE, subretinální hemoragie a choroideální neovaskularizace. Ablace RPE vzniká množstvím měkkých drůz, které v pokročilé fázi splývají. Tím se zvedá vrstva RPE od Bruchovy membrány. Nicméně existuje více druhů ablací RPE, nežli drůzová. Serózní ablace, obsahující většinou čirou serózní tekutinu, je ohraničené postižené místo buněk RPE. Hemoragická a vaskularizovaná ablace jsou si vzájemně velmi podobné, jelikož při obou dochází

k choroideální neovaskularizaci. Liší se v podstatě rozlohou krvácení, kdy hemoragická ablace je větší. [3]

Ke vzniku choroideální neovaskulární membrány (CNV) dochází při poškození Bruchovy membrány. Přes tento defekt dochází k prorůstání novotvořených cév choriokapilaris, nejprve pod vrstvu RPE a posléze i pod samotnou neuroretinu. Podle místa neovaskularizace se dělí na okultní, klasickou a smíšenou. Okultní neovaskulární membrána (obrázek č. 2) je charakterizována prorůstáním neovaskularizací pod vrstvu RPE. Na fluorescenční angiografii je nepravidelná hyperfluorescence, nejsou vidět hranice membrány. Při klasické membráně dochází k prorůstání neovaskularizací nad vrstvu pigmentového epitelu pod neuroretinu a na okrajích bývá doprovázena krvácením. Při vyšetření fluorescenční angiografií se klasická membrána zobrazuje dobře ohraničenou hyperfluorescencí. Smíšená forma neovaskulární membrány je pak kombinací obou typů.



Obr. 2 Okultní CNV [4]

Podle místa polohy vzhledem k fovee se pak dělí na nejčastější subfoveolární, kdy je situován přímo pod centrem fovey, juxtafoveolární a nejméně časté extrafoveolární CNV. Choroideální neovaskularizace je nejčastější příčinou ztráty zraku u pacientů s diagnózou VPMD. Riziko vzniku neovaskularizace i na druhém oku závisí na přítomnosti měkkých drúz a hyperpigmentaci RPE. Pokud jsou přítomny, riziko onemocnění druhého oka je 60% do pěti let od nálezů. [1, 3]

Prvním signálem pro člověka s počáteční VPMD je zhoršení vize do blízka. Dochází k deformaci a výpadkům písmen, tzv. metamorfopsie. Časem dochází ke zvětšování a slévání skotomů ve větší, znemožňující úplně čtení a přechází

i v problémy ve vidění do dálky. Postižený má později zdeformovanou centrální část vidění, proto naklání hlavu, aby obraz dopadal na perifernější části sítnice. Hůře rozeznává detaily, obličeje, nápisy. Pro orientaci v prostoru postižený využívá zachovalé periferní vidění. Ve většině případů neprobíhá projev onemocnění na obou očích zároveň. Druhé oko může být postiženo v průběhu dalších několika let. Pokles centrální zrakové ostrosti je u suché formy VPMD pozvolný a problémy se mohou zhoršovat během několika let. Rychlé horšení vízu naznačuje, že se jedná o exsudativní formu VPMD, která zapříčiňuje až 85 % slepoty nemocných. [2]

1.1 Vyšetřovací metody

Při vyšetřování člověka, přicházejícího již s nějakým problémem, je třeba nejprve získat základní údaje o zraku. Mezi základní vyšetření zraku patří vyšetření zrakové ostrosti do dálky i do blízka, vyšetření Amslerovou mřížkou, biomikroskopické vyšetření, vyšetření kontrastní citlivosti a barevného vidění. [3]

1.1.1 Vyšetření zrakové ostrosti

Při makulárních onemocněních je typická snížená schopnost pacienta rozlišit jednotlivé znaky optotypu, pokud jsou na sebe nahuštěny. Využívá se Sloanových znaků ve standardizovaném optotypu, vytvořeném pro studii *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Při makulárních onemocněních je potřeba, aby pacient fixoval excentricky, tím se odsune stranou rušivý centrální skotom a je možné zjistit skutečnou možnou nejvyšší hodnotu zrakové ostrosti. Optotyp ETDRS je standardizován pro vyšetření ze vzdálenosti 4m. Pokud pacient nečte ani z této vzdálenosti, je zkrácena na 1m. Pro eliminaci nedostatečné akomodace je k vlastní korekci do dálky přidáno +0,75D. Vyšetření na blízko se uskutečňuje na 40 cm. Optotypy na blízko jsou méně standardizované jako ty na dálku. Využívá se podstaty zmenšování tištěného textu. Jako příklad slouží Jägerova tabulka. Text je složen z 19 vět, které se logaritmicky zmenšují. Hodnotí se nejmenší písmo, které bylo přečteno.

Dále je možné u pacienta vyšetřit kontrastní senzitivitu. U zdravých emetropických očí se shodují výsledky kontrastní senzitivity se zrakovou ostrostití. Ke snížení kontrastní senzitivity dochází při refrakčních vadách, glaukomu, makulární degeneraci, amblyopii, kataraktě a dalších očních komplikacích a to i při zachované fyziologické hodnotě zrakové ostrosti. Tyto testy byly zahrnuty do studií zabývajících se VPMD, protože

pokles kontrastní senzitivity vede k potížím se čtením, vznikají potíže s mobilitou a horší schopnost rozpoznávání obličejů. Vyšetření probíhá za pomoci Pelli-Robsonovy tabule, kde jsou písmena uspořádána do trojic o klesajícím kontrastu. Standartně se toto vyšetření oftalmologem neprovádí, využívá se při různých studiích.

[3]

1.1.2 Vyšetření Amslerovou mřížkou

Tato metoda je standartním screeningovým vyšetřením. Pro svou jednoduchost slouží pacientům nad 50 let jako metoda samovyšetření. Jde o čtverečkovou síť s bodem fixace ve svém středu. Zjišťuje deformace obrazu a výpadek centrálního zorného pole, způsobený deformací v oblasti makuly. Malé metamorfopsie mohou být detekovány již v časném stádiu suché formy VPMD. Vyšetřuje se každé oko zvlášť na vzdálenost cca 30cm. Pokud je třeba, vyšetřujeme pacienta s nasazenou presbyopickou korekcí. Vyšetřovaný sleduje střed mřížky a hlásí jakékoli pozorované deformace či výpadky čtverců nebo úplné černé skvrny kdekoli v mřížce. [3]

1.1.3 Biomikroskopické vyšetření

Biomikroskopické vyšetření se provádí v mydriáze. Pozoruje se makulární oblast pomocí 90, 78 či 66 D čočky nebo Goldmannovou čočkou. Pomocí vyšetření na šterbinové lampě vzniká prostorový vjem u vyšetřujícího, lépe sloužící k odhadu situace nejen v neuroretině, ale i ve vrstvě RPE. Využit se dá dále direktní oftalmoskopie, díky které se získá 16x zvětšený a proto detailní vjem. Indirektní oftalmoskopie je výhodou pro pozorování větší části sítnice při zvětšení 4x. [3]

1.1.4 Fluorescenční angiografie

Fluorescenční angiografie je zobrazovací metoda, při níž se pozorují kamerou zvýrazněné oční cévy a cirkulace krve po aplikaci fluoresceinu do žil pacienta. Fluorescein se naváže až z 85% na bílkoviny plazmy, zbytek zůstává nevázaný a sám se vyloučí močí do 36h. V posledních desítkách let se vlastní metoda fluorescenční angiografie nezměnila, ale velký vývoj a zdokonalení zobrazovacích systémů umožnily její zpřesnění a rychlost. Takto se používá funduskamera a počítačové systémy, uchovávající digitální obraz a umožňují rychlejší reakce v léčebném postupu.

Molekuly fluoresceinu prostupují volně cévami choriokapilaris. Za nepatologického stavu však neproniká ani přes zevní ani vnitřní hematoookulární bariéru. Ke správnému

provedení fluorescenční angiografie je třeba zachytit 3 fáze angiogramu. První, plnicí fáze, je důležitá při posuzování vlhké formy VPMD. Následují fáze arteriální, arteriovenózní, venózní nebo také vrcholná fáze, kdy dosahuje fluorescence svého maxima a pozdní, recirkulační fáze. Znamku patologického plnění pozorujeme při dvou základních jevech a těmi jsou hypo a hyperfluorescence. Hypofluorescence je způsobená poruchou plnění cév nebo možnou bloádou cirkulace. Bloáda vzniká nejčastěji kvůli subretinálnímu krvácení anebo krvácením pod RPE. Hyperfluorescence je potom následkem porušené hematookulární bariéry, tedy například při neovaskularizacích, kdy novotvořené cévy nemají svou pevnost jako klasické retinální cévy a praskají s následným průsakem do extravaskulárního prostoru. Měkké drůzy se projeví sice hyperfluorescencí, avšak ještě bez průsaku látky mimo cévní řečiště. Pokud dochází i k průsaku, značí to možný zvrát suché formy VPMD ve vlhkou.

[1, 3]

1.1.5 Indocyaninová angiografie

Angiografie s indocyaninovou zelení je další možností, jak zobrazit choroideální cirkulaci. Hodnotí především neovaskularizace v infračerveném světle s podporou indocyaninové zeleně v oběhu pacienta. Při této metodě je možné zhodnotit cirkulaci krve i přes možné hemoragie, serózní tekutinu a mimo jiné nahromadění pigmentu a lipidů. Za normálních podmínek vůbec nedochází k jeho extravaskulárnímu průniku. Zobrazuje i možné nádory a zánětlivá onemocnění. Indocyaninová zeleň se váže pevně na bílkoviny krevní plazmy, čímž umožňuje průnik jen malého množství barviva až do choroideálních kapilár a tím lze velmi dobře zobrazit průběh cévního systému. Tato kontrastní látka se v nezměněné podobě vylučuje kompletně játry. Je málo toxická a je na ni menší výskyt alergických reakcí než na fluorescein.

Okamžitě po rychlé aplikaci látky se může pozorovat časná fáze angiogramu. Střední fázi pozorujeme následně v 5. - 10. minutě a pozdní fázi ve 20. až 40. minutě. Stejně tak pozorujeme hypo a hyperfluorescenci. Hypofluorescenci způsobuje chyba v plnění cévního řečiště choroidei nebo zablokování hemoragií. Hyperfluorescenci pak způsobují stejně jako u fluorescenční angiografie mimo jiné průsaky z abnormálních cév. Indocyaninová angiografie vhodně doplňuje nejasné a sporné nálezy při patologii u VPMD jako je například neovaskulární choroideální membrána, jejíž struktury

zůstávají při fluorescenční angiografii skryté. V praxi se tato metoda využívá z ekonomických důvodů málo.

[1]

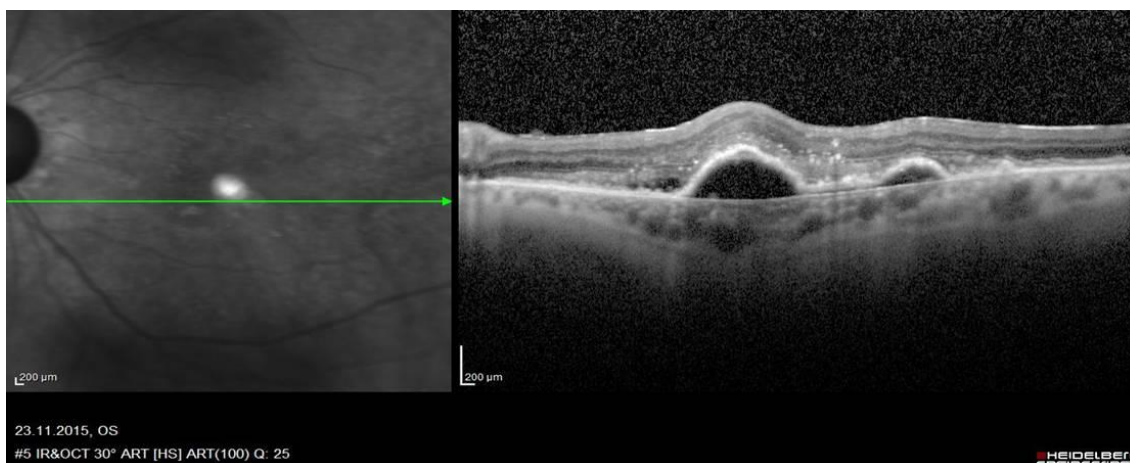
1.1.6 Optická koherenční tomografie

Optická koherenční tomografie (OCT) je zobrazovací a diagnostickou neinvazivní metodou snímání tkání a jejich řezů s vysokou schopností rozlišení. Fyzikální podstata tkví v rozlišení jednotlivých tkáňových struktur díky jejich kontrastní reflektivitě. Především je využívána k vyšetření makuly, papily zrakového nervu a vrstev nervových vláken. Uchovává záznam, který je možný porovnávat se snímky v průběhu léčby, pomáhá zhodnocovat její efektivitu, ukazuje vývoj onemocnění a slouží k indikaci laserového a chirurgického zákroku. Přímo v oblasti makuly se využívá vyšetření zvané radial lines, což jsou asi 6mm řezy po 30°. Pro podrobnější prozkoumání oblasti slouží scan makuly s řezy ve velmi malých vzdálenostech od sebe. Pro vyhodnocení se provádí kvalitativní a kvantitativní analýza. Následuje syntéza těchto výsledků a porovnává se s ostatními vyšetřeními.

Při kvalitativní analýze se hodnotí jednak morfologie a jednak reflexivita tkáně. Sleduje se deformace křivky sítnice, změny jejího povrchu a návaznost jednotlivých vrstev, její porušení značí rozpad RPE, trauma, VPMD apod. Neméně důležitá je míra odrazu světla. Pokles či větší reflexivita a výskyt stínů značí vždy nějaký druh patologie. Při kvantitativním měření se zjišťuje tloušťka sítnice a jejich jednotlivých vrstev, vzdálenosti a velikost patologických ložisek.

Drúzy se zobrazí jako ztlustělé a nepravidelné linie v RPE a reflexivita nám pomáhá v rozeznání jejich typů. Při suché formě VPMD dochází ke snížení výšky sítnice a slabé reflexivitě jejich jednotlivých vrstev. Dále je možné pozorovat nepravidelnosti linie RPE či zesílená reflexivita choriokapilaris. OCT umožňuje přesné rozpoznání všech forem vlhké formy VPMD. Při serózní ablaci pigmentového epitelu se zobrazí na skenu tvar připomínající bublinu (obrázek č. 3). Při hemoragii se naopak vytváří stín a značí už přítomnou choroideální neovaskulární membránu.

[1, 3]



Obr. 3 Serózní ablace v oblasti makuly [4]

1.1.7 Elektrofyziologická vyšetření

Další možností vyšetření jsou elektrofyziologická vyšetření, sloužící ke zjištění rozsahu poškození zrakové dráhy od vrstvy RPE po mozkovou kůru. Takovým příkladem je například elektroretinografie. Zpracovává elektrickou odpověď sítnice na světelné podněty. Po adaptaci na tmou se zjišťuje tyčinková odpověď, maximální kombinovaná odpověď tyčinek i čípků a oscilační potenciály. Následuje adaptace na světlo a vyšetření čípkové odpovědi. Toto vyšetření pomáhá v diagnóze různých typů retinopatií, při těžko vysvětlitelných ztrátách vízu, při retinální degeneraci apod. Taktéž může předvídat vznik neovaskularizací. [3]

1.2 Terapie VPMD

Léčba VPMD se v posledních letech zaměřuje zejména na anti-VEGF léčbu. Ta vytěsnila do té doby nejvíce používanou fotodynamickou terapii, která v minulosti přinesla velký převrat v léčbě VPMD. Na rozdíl od dřívějších metod, které nanejvýš zastavily progresi už tak dosti pokročilého onemocnění, fotodynamická léčba přinesla nejen stabilizaci, ale mnohdy i zlepšení zrakové ostrosti pacienta. Důležitým faktorem byla samozřejmě i včasná indikace problému a rychlé nasazení terapie v časném stádiu, kdy byly zrakové funkce ještě relativně zachovány. A to zejména u klasické choroideální neovaskulární membrány. Zákrok svou relativní bezpečností a šetrností odsunul méně úspěšné dřívější techniky do ústraní. Těmi jsou laserová koagulace, transpupilární a chirurgická terapie a radioterapie. Avšak kromě převážně klasických

membrán není pro ostatní typy membrán fotodynamická terapie z dlouhodobého hlediska možným řešením. Po ozáření dochází ke změnám v chorioidei a vrstvě RPE, v místě vzniká hypoxie, která může za zvýšenou aktivitu vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (neboli VEGF faktorů), které způsobují novotvoření cév. Velkým pokrokem bylo tedy nasazení doplňující anti-VEGF léčby. [3]

1.2.1 Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie je kombinací intravenózně podané látky verteporfinu a laseru. Látka verteporfin se váže na lipoproteinové receptory ve tkáních. Ta se nejvíce vychytá právě díky značnému množství těchto receptorů v subretinální membráně. Následně je použit diodový laser o vlnové délce 689 nm. Energie světelného paprsku je pod hranicí koagulace. Laser prochází sítnicí, aniž by ji poškodil a reaguje právě s látkou verteporfinu. Uvolňující se kyslíkové radikály poškodí endotel cév a následné uvolnění faktorů trombogeneze uzavře vnitřek cévy. Subretinální membrána díky trombotickému uzávěru cévy ustupuje.

Díky fluorescenční angiografii je možné zjistit přesný rozsah a polohu subretinální membrány, přičemž léčba nemůže být nasazena déle než po jednom týdnu od vyšetření. Laserová stopa se pak odvíjí právě od jejího největšího průměru, který po týdnu od prvního vyšetření může být již odlišný. Stopa laseru se nastavuje o 100 μm silnější než je tento průměr. Za 15 min od začátku podávání verteporfinu je zahájen vlastní osvit postižené oblasti laserem. Po zákroku se pacient musí vyvarovat po dobu 48 hodin silným zdrojům světla. Kontraindikací pro tento typ léčby je chorobné onemocnění jater, ischemická choroba srdeční a zejména pak choroby přinášející zvýšenou citlivost organismu na světlo.

Po třech měsících od prvního zákroku je provedena kontrolní fluorescenční angiografie. Pokud odhalí další aktivitu subretinální neovaskulární membrány, je třeba celý proces znovu opakovat. Proces se tímto způsobem opakuje co tři měsíce, dokud nedojde k ústupu, tedy dokud nepřestává prosakování z membrány.

Výsledky fotodynamické terapie jsou zveřejněny ve vícero studiích. Například studie TAP (*Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy investigation*) zhodnotila, že léčba je schopná zejména zpomalit ztrátu zrakové ostrosti při vlhké formě VPMD. Určité menší procento pacientů vykazovalo i trvalou stabilizaci nebo dokonce i zlepšení vize. Dříve byla tedy metoda vysoce účinná v destrukci

neovaskulární membrány, aniž by poškodila neuroepitel nebo pigmentový list makuly a není znám žádný negativní vliv na výsledný stav makuly. V současné době je fotodynamická terapie nahrazena úspěšnější léčbou pomocí anti-VEGF terapie.

[3]

1.2.2 Laserová fotokoagulace

Tato metoda byla spíše dříve doporučována jako druh terapie při onemocněních makuly, zapříčiněných patologií RPE, Bruchovy membrány nebo choriokapilaris. Technika využívá červený kryptonový laser, který je maximálně účinný v RPE a cévnatce a naopak se prakticky vůbec nevstřebává v ostatních očních médiích. Paprsek také snadněji prochází sítnicovým edémem.

Důležité je nastavení velikosti stopy, intenzity a délky trvání záření. Pro představu je doporučená doba záření pouhých 0,5 sekundy o velikosti stopy 200 μm , pokud jde o fotokoagulaci místa vzdáleného alespoň 350 μm od foveoly. Intenzita paprsku se pak volí taková, aby vzniklá koagulační léze přesáhla okraj membrány alespoň 100 μm až 125 μm . Při menší vzdálenosti od centra vidění se volí kratší délka osvitů při menší stopě.

V osmdesátých až devadesátých letech minulého století byla laserová fotokoagulace využívána při subretinálních neovaskulárních membránách s dobře ohraničenými okraji a to i v subfoveolárních oblastech. Výsledkem zákroku byl centrální skotom, který způsobil okamžitý pokles vízu. Po roce sledování pacientů ošetřených fotokoagulací však byl pokles vízu z delšího hlediska nižší než u pacientů neléčených. Bohužel podle studie *Macular Photocoagulation Study Group* docházelo až v polovině případů k recidivě onemocnění během pěti let. V dnešní době není tato technika doporučována jako terapie první volby u subfoveolárních neovaskulárních membrán, avšak zůstává platnou metodou léčby extrafoveolárních neovaskularizací.

[3]

1.2.3 Transpupilární termoterapie

Transpupilární termoterapie, která byla časem nahrazena úspěšnější fotodynamickou léčbou, byla dříve využívána k léčbě VPMD, způsobené okultní nebo klasickou choroidální neovaskulární membránou, kde se novotvořené cévy dostávají pod RPE. Technika využívá nízkou teplotu zahřátí sítnice avšak doba působení, na rozdíl

od fotokoagulace, trvá až 60s. Tím nezpůsobuje poškození fotoreceptorů a přitom dochází k terapeutickému účinku. Také vyvolává růst RPE a redukuje novotvoření cév. Výhody používaného diodového laseru jsou jasné. Nezpůsobují zákal očních médií, což je zvláště výhodné pak u pacientů s počínající kataraktou. Maximálně se vstřebává v melaninu RPE a cévnatce, tím léčí CNV. Přesněji řečeno, teplota cévnatky vzroste až na 44°C, což má za následek zvýšení přilnavosti trombocytů ke stěnám endotelu. Díky tomu dochází k uzávěru a zjizvení CNV.

Volba energie, která se použije k terapii, se liší podle vícero aspektů. Energie laseru musí být tím vyšší, čím větší je stopa paprsku. Také je závislá na druhu pigmentace. Tmavá pigmentace nevyžaduje takovou dávku energie jako je tomu u světlé pigmentace. Kontraindikací pro tento druh terapie může být rozsáhlá hemoragie pod sítnicí, která zabraňuje průchodu záření nebo třeba odchlípení RPE. Zvýšenou opatrnost si žádá okolí fovey. Tepelné působení působí okamžitý pokles vidění. Je tedy třeba dbát na správně zvolenou sílu záření, rovnoměrné rozložení i tlak na oko.

[3]

1.2.4 Chirurgická terapie

Operační metoda i indikace pro použití chirurgické terapie se sjednotily až ke konci 20. století. Indikačním kritériem je subfoveolární neovaskulární membrána s jasným ohraničeným, vizus 6/60 a horší. Samotná operace je prováděna za pomoci třibodové pars plana vitrektomie. Jedná se o kompletní odstranění sklivce i se zadním kortikálním sklivcem a případných epiretinálních a vnitřních limitujících membrán, které by mohly po operaci způsobovat svým tahem komplikace. Místo provedení chirurgického zákroku je vybráno s ohledem na nejlepší přístupovou cestu k centru membrány. Musí se minimalizovat riziko poškození RPE a stejně tak i nervových vláken, pro zachování co největšího zorného pole. Zákrok je prováděn zejména z temporální strany podle rozsahu membrány. Ve větších membránách je v zastoupení více fibrotická složka nežli cévní, tím je tužší a vyžaduje pomocné rozšíření nůžkami. Kanylou se zavádí vyvážený solný roztok nad a pod membránu, aby se lépe oddělila od okolních struktur. Následuje uvolnění membrány odstřížením srůstů a je vyňata pinzetou cestou retinotomie. Případné krvácení může být zastaveno zvýšením nitroočního tlaku pomocí infuzní lahve. Tak fungují i drobné bubliny tekutého perfluorodekalinu, ten tlakem zastavuje krvácení a eliminuje zvedání sítnice při vyjímání membrány. Tu je nutné vyjmout za její

centrální část, aby se zamezilo roztržení membrány a dalším komplikacím. Samotné vyjmutí pinzetou probíhá velmi pomalu za přítomnosti již malé bubliny dekalinu. Ta umožňuje vytlačení subretinální tekutiny a přikládá vrstvu sítnice. Bublina dekalinu je poté nahrazena rozpínavým plynem nebo vzduchem, který vytlačí často přítomné subretinální hemoragie do okrajových poloh, kde při vstřebávání nedochází k poškození zrakových funkcí. Po dobu 2-3 týdnů je doporučena poloha vleže na břicho, dokud se tamponáda z plynu nevstřebá.

Během zákroku dochází i k odstranění nebo poškození části RPE. Míra poškození se odvíjí od typu CNV. Chirurgické zákroky se v současné době soustřeďují spíše na možnosti náhrady poškozeného RPE, avšak dosavadní pokusy nahrazení části pigmentových buněk jsou provázeny řadou komplikací, anebo mají jen dočasný efekt. Taktéž se vyvíjí i techniky přesunu sítnice nad nepoškozenou oblast se zdravým RPE.

Nejčastější komplikací po zákroku je zvýšení nitroočního tlaku, krvácení pod sítnici, šedý zákal a odchlípení sítnice. Zvýšený nitrooční tlak bývá až u třetiny operovaných pacientů, ale místní léčbou se rychle upravuje. Pooperační krvácení není nijak hroživým faktorem. Zbytková krev se vytlačí správnou polohou pacienta a vnitřní plynovou tamponádou k dolním partiím retiny, kde se během tří týdnů vstřebá. Katarakta má větší pravděpodobnost vzniku po operaci, jsou-li počáteční stádia již patrná před zákrokem. K odchlípení sítnice dochází ve srovnání s ostatními zmíněnými riziky jen zřídka.

[3]

1.2.5 Radioterapie

Radioterapie byla spíše v dřívějších dobách formou léčby VPMD. Díky schopnosti zamezení růstu nových cév pomáhala léčit CNV a tím i zamezit ztrátám zraku. Radiace způsobuje v DNA buněk poškození jejich možnosti reprodukce. Využití radioléčby je účinnější při správném rozložení dávek radiace do několika dnů až týdnů. Účinnost spočívá v zabránění novotvoření endotelových buněk a uzavěru cév. Omezením krevního průtoku pak dochází ke zmenšení neovaskularizace. Ozáření navíc zastavuje zánětlivé procesy, které jsou přítomny. Nejzávažnější komplikací zákroku je citlivost oční čočky na radiační záření. K jejímu zakalení stačí radiace o pouhých 2 Gy. Pro srovnání, k léčbě VPMD je používáno maximálně 20 Gy. Aby tedy nebyla zasažena čočka, nastavuje se radiační přístroj temporálně od bulbu. [3]

2 MAKULÁRNÍ EDÉM

Makulární edém bývá v nejčastějších případech způsobený diabetickou retinopatií, zapříčinenou metabolismem diabetiků. Druhým případem je trombotický uzávěr retinální vény (RVO), která se dále dělí na okluzi větve centrální retinální vény (BRVO) a okluzi kmene centrální retinální vény (CRVO).

2.1 Makulární edém z diabetické příčiny

Onemocněním cukrovky trpí jen v české republice více jak 800 000 lidí, celosvětově pak kolem 200 milionů a ze světového hlediska toto onemocnění v populaci prudce stoupá. Odhady čítají na dalších 10 milionů nově postižených pacientů cukrovkou ročně. Ve vyspělých zemích je vedle VPMD druhou nejčastější příčinou postižení zraku a slepoty vůbec. Kvůli poruchám propustnosti cévní stěny, uzávěru kapilár a výslednému nedostatečnému prokrvování dochází ke změnám na sítnici v podobě mikroaneurysmat, zániku kapilár a krvácení, sítnicovému edému, neovaskularizacím a zánětlivým extravaskulárním výpotkům neboli exsudátům. Rozlišuje se na neproliferativní, kdy ještě nedochází k tvorbě patologických nových kapilár a v pozdějším stádiu proliferativní diabetická retinopatie.

Během prvních pěti let onemocnění cukrovkou prvního typu lze jen velmi zřídka pozorovat změny na sítnici. Kolem 15. roku od onemocnění však trpí retinopatií již 95 % pacientů. U diabetu druhého typu jsou jasné známky retinopatie již v počátcích onemocnění, avšak nemoc se vyvíjí pomaleji, než je tomu u prvního typu. Ve srovnání jde o 60% pacientů trpících retinopatií po 15. roku od onemocnění cukrovkou. V počátcích se neprojevuje ještě změnou ve vízu. Diabetický makulární edém je závislý od typu cukrovky a strategie její léčby. U prvního typu je riziko vývinu makulárního edému až 50 % a toto riziko si s sebou nese pacient po celý život. U druhého typu je riziko sotva 30 % a odvíjí se od postupujícího věku nemocného.

[5, 1]

Etiologie a patogeneze

Vývoj edému makuly a novotvoření sítnicových cév se neomezuje pouze na pacienty s diabetem, ale představuje také zástupce nespecifické odpovědi na mnoho dalších onemocnění. Jednou z možností vzniku makulárního edému může být

nedostatek Müllerových buněk ve fovee a citlivost makuly na hypoxii a stejně tak i oxidativní poškození. Hlavním faktorem pro vývoj diabetické retinopatie je potom poškození bazální membrány a poškození vaskulárního endotelu, který se podílí mj. na mitogenní aktivitě cévní stěny a na tvorbě krevních sraženin. Změny v endotelu vedou k poruše vnitřní bariéry mezi krví a retinou. Dochází k nahromadění tekutiny a makromolekulárních látek v mezibuněčném prostoru. V důsledku ztráty pericytů z cévní stěny, jejíž důležitou funkcí je regulace průtoku krve v kapilárách a novotvoření endotelových buněk, je způsobeno prosakování krve. Takto se vytváří v sítnici mikroaneurysmata. Přetrvávající hypoxie dává za vznik zvýšené koncentraci proangiogenních cytokinů, jako je vaskulární endoteliární růstový faktor (VEGF) a tím patologické novotvoření cév.

Podstatné faktory pro vývoj diabetických komplikací na sítnici jsou typ diabetu a doba jeho trvání, hladina cukru v krvi a kardiovaskulární rizika jako je kouření, hypertonie, onemocnění lipidového metabolismu, chudokrevnost či nefropatie. Zejména na tyto faktory je třeba dávat pozor u pacientů s diabetem. První stádia diabetické retinopatie jsou bez zjevných symptomů. Teprve až v pokročilejších stádiích dochází ke změnám ve vízu. Bohužel velká část pacientů si ani pozvolných změn ve vidění nevšimnou hned. Tím spíše u jednostranných změn, kdy je vidění kompenzováno vjemem druhého oka.

[5, 1]

2.2 Makulární edém z příčiny okluze retinální vény

RVO je definována jako sítnicová vaskulární porucha, která se projevuje překrvením, rozšířením a propletením sítnicových vén. Dochází k převážně intraretinálním hemoragiím a intraretinálnímu edému, retinální ischemii včetně vatovitých ložisek, tvrdých exsudátů a makulárního edému. Jakmile dojde k otoku makuly, dochází k poklesu zrakové ostrosti a u postiženého může rychle dojít k akutní, bezbolestné ztrátě zraku. Co se vaskulárního onemocnění sítnice týče, je příčina okluze vény hned za diabetickým edémem makuly druhou nejčastější příčinou zhoršení zraku. Počet případů se udává kolem 0,7 % pro věkovou skupinu 40 až 60 let a 4,6 % pro lidi starší 80 let. Postižení bývají ve stejném zastoupení muži i ženy.

Při CRVO je postižen celý venózní sítnicový systém. Předpokládané místo uzávěru vény a tím znemožnění venózního odtoku se nachází v oblasti lamina cribrosa nebo za ní. Druhý typ BRVO způsobuje venózní překrvení, které postihuje pouze větve sítnicové venózní sítě. Může se omezovat na malé, periferní arteriovenózní křížení nebo postihovat celý kvadrant, nachází-li se na okraji zrakového nervu. Okluze větve centrální retinální vény se vyskytuje 2-3 krát častěji než okluze kmene centrální retinální vény.

[5, 2]

Etiologie a patogeneze

Etiologie RVO dosud nebyla plně objasněna. Možná je vnější komprese vény, v případě CRVO na úrovni lamina cribrosa, v případě BRVO na úrovni arteriovenózního křížení. Může se vyskytovat řada dalších faktorů, mezi něž se řadí neprůchodnost retinálního venózního systému vznikem trombu. Všeobecně panuje názor, že etiopatogeneze je multifaktoriální. Kardiovaskulární rizikové faktory jsou nejčastějšími zdravotními komplikacemi, které jsou s okluzí centrální sítnicové vény spojeny.

Ve většině případů dochází k rozvoji BRVO v místech retinálního arteriovenózního křížení, kde obě cévy sdílejí stejnou zevní vrstvu, která je spojuje s okolím. Ve většině případů se tepna nachází nad vénou, která se tím pádem stává zranitelnou vůči kompresi tepnou, což může vést k endoteliálnímu poškození a k tvorbě trombu.

Ohledně patogeneze CRVO existuje více domněnek. Může dojít ke kompresi centrální sítnicové vény působením centrální sítnicové arterie. Roli může hrát také degenerativní nebo zánětlivé onemocnění stěny centrální sítnicové vény a také například snížení krevního tlaku neboli hypotenze. Konečným důsledkem všech těchto mechanismů je snížení toku žilní krve. Ve většině případů CRVO dochází k tvorbě trombu v místě lamina cribrosa nebo těsně za tímto útvarem.

[5]

2.3 Vyšetření a klinický obraz

Změny ve vízu bývají často nezvratné i po adekvátní léčbě, kdy se většinou pouze zpomalí nebo zastaví postupné zhoršování vidění, proto je třeba začít s terapií zavčas ještě před snižováním zrakové ostrosti. Proto je nutné zvát pacienty s diabetem na vyšetření očí minimálně jednou ročně. Za přítomnosti retinopatie musí být návštěvy u lékaře odpovídajícím způsobem častější. Také těhotenství je rizikovým faktorem pro progresi retinopatie, proto je doporučováno těhotné ženy s diabetem sledovat alespoň co tři měsíce, jestli se stav očního pozadí nemění.

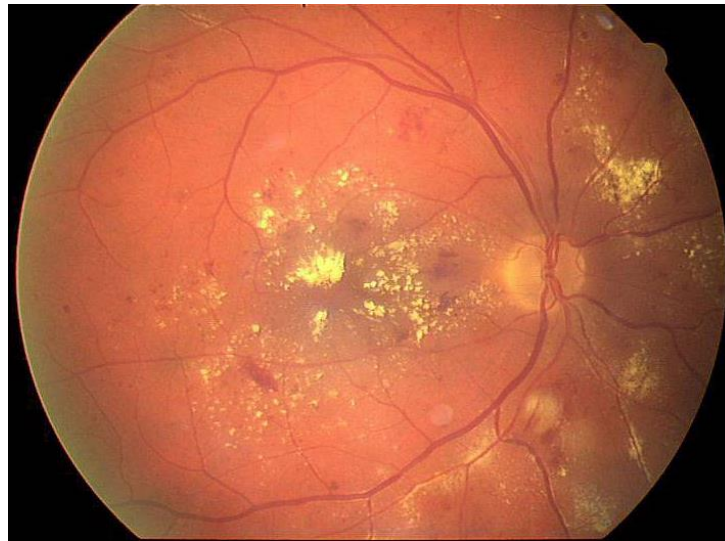
Stejně jako u VPMD jsou vyšetřovací metody shodné i pro nález makulárního edému. Klinický obraz je dále stejný pro makulární edém z diabetické příčiny i z příčiny okluze retinální vény. I u makulárního edému je důležité využívat k dokumentaci vývoje nemoci funduskameru, umožňující uchování záznamu, porovnatelného v čase s ostatními snímky.

[5]

2.3.1 Oftalmoskopie

Nezbytným vyšetřením při diabetické retinopatii je binokulární stereoskopické vyšetření oftalmoskopem při dilatovaných zornicích. Vyšetření očního pozadí je prováděno biomikroskopicky na šterbinové lampě. Periferii je nutné vyšetřit nepřímou oftalmoskopií. Přímá oftalmoskopie nemusí být dostačující, neboť nemusí být rozpoznány změny na sítnici v její periferii a bez stereoskopického vyšetření nemusí být rozeznáno ztlustění sítnice. Rozdělení stádia diabetické retinopatie se řídí podle zjednodušené klasifikace ETDRS na základě právě biomikroskopického vyšetření. V základě se dělí podle přítomnosti neovaskularizací na neproliferativní a proliferativní retinopatii a diabetický makulární edém. Neproliferativní diabetická retinopatie je typická minimálně jedním aneurysmatem. Dochází ke krvácení do sítnice a zřetelné mikrovaskulární anomálie. V pozdějších stádiích můžeme sledovat rozlehlé krvácení ve všech čtyřech kvadrantech. Při proliferativní retinopatii pozorujeme neovaskularizace na papile zrakového nervu a dalších místech sítnice. Konečně makulární edém (diabetický i z příčiny okluze vény) se rozpoznává na základě ztlustění sítnice až do centra fovey, nebo na vzdálenost do 500 μm od fovey nebo pokud jsou v blízkosti tohoto území tvrdé exsudáty. Také pokud ztlustění sítnice, které je větší než jedna plocha papily (asi 1,5 mm) leží v tomto rozsahu od centra fovey. Obr. 4 ukazuje

oční pozadí u diabetického makulárního edému. Zjevné jsou lipidové exsudáty a četné hemoragie.



Obr. 4 Patologické oční pozadí u diabetického makulárního edému [4]

Jednou z možností nálezu může být krvácení. Kvůli stažení sklivce, ať už je spontánní nebo kvůli prorůstání fibrotických vláken, dochází k roztržení neovaskularizací a krvácení. Při ploše přiléhajícího sklivce dochází ke krvácení mezi sítnicí a sklivcem, při zvednutém sklivci dochází k difuzi krve do sklivce. Smrštěním fibrovaskulární membrány vzniká trakční amoce sítnice. K této typické komplikaci dochází zejména v místě střední periferie. Ve výjimečných případech může být stav spontánně upraven, častěji však dochází k nadzdvížení makuly, což vede bez zásahu lékaře ke slepotě pacienta. Další možný nález může být nejen na očním pozadí ale i na duhovce a komorovém úhlu, kde dochází též k neovaskularizacím a tzv. rubeóze (rozšíření cév v duhovce), v důsledku onemocnění cév oka a ischemickému poškození sítnice.

Makulární edém může být vyvinut nezávisle na přítomnosti proliferativní a neproliferativní retinopatie. Diabetický makulární edém (DME) způsobuje rychlou ztrátu zraku. Podle klinického obrazu může být rozdělen do více typů. Tím je ložiskový, difuzní, cystoidní a ischemický DME. Toto rozdělení nemá přesná kritéria, kterými by se od sebe odlišovali. Ložiskový DME je ohraničeným ztluštěním sítnice. Hlavním znakem jsou prosakující praskající kapiláry, ojedinělá nebo skupinová mikroaneurysmata. Ty se vyskytují nejčastěji uprostřed ztluštělé oblasti. Na okraji edému se vyskytují často kruhová ložiska tvrdých lipidových exsudátů a proteinů.

Při ložiskovém DME může samotná fovea zůstat ušetřena, čímž zůstává nepoškozený vizeus. Difúzní makulární edém vzniká při poškození kapilár v makulárním lůžku. Krev prosakuje z kapilár do sítnice v oblasti makuly. Rozsah lipidových ložisek může být rozdílný. Při velkém rozsahu je sítnice již těžce poškozená a ani po eventuálním léčebném zásahu už není schopna se zotavit. Na tomto místě se vytváří později subretinální fibrotické jizvy. Cystoidní makulární edém bývá doprovázen difúzním edémem a je charakterizován průsakem krve do hlubokých vrstev sítnice. Zablokováním kapilár dochází k ischemickému edému. Tato fáze spočívá v řídnutí a rozšíření stěny perifoveolárních cév. K posouzení rozsahu poškození slouží nejčastěji fluorescenční angiografie.

[5]

2.3.2 Fluorescenční angiografie

Fluorescenční angiografie znázorňuje velmi dobře patologii cév při diabetické retinopatii. Velmi často se užívá k diagnostice této nemoci, ačkoli navržení postupu léčby se stanovuje na biomikroskopickém vyšetření. V prvních stádiích retinopatie může však v nejednoznačných případech rozlišit, jedná-li se o krvácení nebo neovaskularizace. V případě diagnózy makulárního edému není fluorescenční angiografie potřebná. Ztluštění sítnice je dobře pozorovatelné při stereoskopickém biomikroskopickém vyšetření. Význam metody spočívá při plánované koagulaci makulárního edému, kdy rozeznává avaskulární makulární oblast. Znázorňuje také mikroaneurysmata a je dobré ji využít při opakované centrální laserové koagulaci pro rozlišení již ošetřených míst a míst prosakujících. Angiografie ulehčuje diagnózu, kontrolu postižených míst a pomáhá při laserových ošetřeních. [5]

2.3.3 Optická koherenční tomografie a ultrazvukové vyšetření

OCT zobrazuje úspěšně tloušťku sítnice a eventuálně vitreoretinální trakce. Metoda je velmi vhodná k dokumentaci makulárního edému a jeho kontrole v čase. Eventuálně může dobře zobrazit trakční komponenty makulárního edému, což je důležité pro rozhodnutí k zákroku pars plana vitrektomie (PPV). Na druhou stranu neovaskularizace nebo ischemie se touto metodou zobrazují velmi slabě či vůbec. Jako jediný prostředek vyšetření není optická koherenční tomografie dostačující. Nález je třeba vždy prohlédnout v kombinaci se stereoskopickou oftalmoskopií a případně i fluorescenční angiografií.

Pokud je přítomné krvácení do sklivce, je žádoucí provést vyšetření ultrazvukem, aby se vyloučila možnost trakční nebo rhegmatogenní odchlípení sítnice. Rhegmatogenní odchlípení je způsobeno trhlinou nebo dírou v sítnici, trakční odchlípení je způsobeno větší silou vitreoretinálního rozhraní nad silou adheze sítnice k zadnímu pólu oka. Při zjištění odchlípení sítnice se indikuje neodkladně zákrok PPV.

[5]

2.4 Terapie

Přirozený průběh diabetické retinopatie je velmi dobře znám z klinických zkušeností a mnohých studií. Při ponechání nemoci bez lékařské pomoci dochází ke kontinuálnímu zhoršování stavu od mírných neproliferativních změn až k intraretinálním a preretinálním proliferacím s pozdějšími komplikacemi jako jsou krvácení do sklivce, trakční odchlípení sítnice či sekundární glaukom. Diabetický makulární edém může být přidružen ve všech stádiích vývoje nebo se vyskytuje izolovaně. Rychlost postupu onemocnění a růstu neovaskularizací je u každého pacienta dosti variabilní. V ojedinělých případech se může diabetická retinopatie spontánně zlepšit i s regresí neovaskularizací. Patologické změny na sítnici spojené s diabetem jsou výsledkem dlouhodobě narušené metabolické výměny v organismu. Proto je velmi důležitá prevence, včasné podchycení diabetu a eliminace dalších rizikových faktorů. Přísné hlídání cukru v krvi je nejlepší ochranou před všemi diabetickými formami poškození včetně makulárního edému a celé retinopatie. Všechny velké studie, zabývající se diabetem, shledávají silnou vazbu mezi glykovaným hemoglobinem a jeho přísným nastavením v krvi s progresí retinopatie, resp. výskytem makulárního edému. Také je žádoucí zahrnout do prevence před diabetickými vaskulárními komplikacemi úplnou absenci nikotinu, tudíž vyzvat pacienta, aby nekouřil. [5]

2.4.1 Laserová fotokoagulace

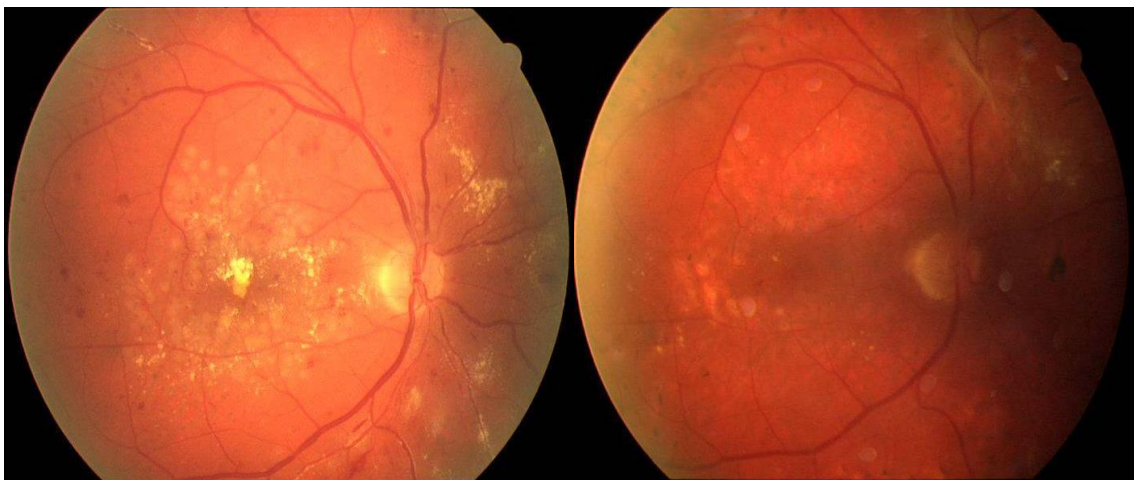
Laserová fotokoagulace představuje velmi důležitou strategii v léčbě makulárního edému. Již zmíněná studie ETDRS poukazuje na snížení rizika ztráty vízu nejméně o 3 linie na logMAR škále, pokud je zákrok proveden včas.

Tzv. fokální laserová fotokoagulace má hlavní cíl zastavit fokální prosakování. Tím je tedy dosaženo uzavření mikroaneurysmat. K tomu se užívá stopa o velikosti mezi 50 a 200 μm , nejčastěji v praxi používaná mezi 50 – 100 μm . Čím blíže se provádí zákrok k fovee, tím je stopa laseru v nižších hodnotách. Stejně tak jako u jednotlivých

menších aneurysmat. U větších se používá i větší stopy, dokonce až k 500 μm . Doba expozice bývá 100 ms. Čím větší použitá energie nebo delší doba ozáření, tím silnější je efekt.

Další možností je mřížková fotokoagulace makuly (obrázek č. 5). Používá se při difuzním edému sítnice za pomoci fluorescenční angiografie. Stopa laseru bývá v průměru 100 – 200 μm . Laserové ošetření je provedeno v celé postižené oblasti s odstupem kolem jeden až jeden a půl velikosti stopy laseru. Ošetření by se nemělo přiblížit na více než 500 μm od okraje papily. Bohužel tato metoda měla a mívá ne vždycky uspokojivé výsledky. Proto mnoho doktorů dává přednost raději jiným terapeutickým možnostem, jako je nasazení intravitreálních kortikosteroidů nebo anti-VEGF terapie.

[5]



Obr. 5 Oční pozadí bezprostředně po ošetření metodou mřížkové fotokoagulace (vlevo), oční pozadí stejného pacienta půl roku po léčbě (vpravo) [4]

2.4.2 Chirurgická terapie

K chirurgickému zákroku jako řešení dochází v případech pozdních stádií onemocnění diabetem, která bývají již spojena s jinými funkčními poruchami v těle, jako jsou například kardiovaskulární onemocnění nebo nutnost dialýzy. Chirurgická terapie přes PPV má za cíl především zastavení krvácení do sklivce, uvolnění tahu na sítnici kvůli fibrovaskulárním membránám, znovupřiložení odchlípnuté sítnice. PPV se může kombinovat s laserovým ošetřením peroperačně pro koagulaci ischemické tkáně.

Indikace k provedení chirurgického zákroku bývá časté v situacích při krvácení do sklivce, trakčním odchlípení fovey nebo extrafoveolární oblasti a při makulárním edému s trakčními komponenty. Trakční síly mohou způsobovat edém a zhoršení zrakové ostrosti, které se mohou zlepšit při chirurgickém odstranění trakčních membrán. Ty mohou být na první pohled jasně silné a zřetelné, ale stejně tak mohou být nenápadné, přilnavé k povrchu sítnice. Jednoznačně je lze rozpoznat až s pomocí OCT.

[5]

3 INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE

Již před více než šedesáti lety byl spojován vývoj neovaskularizací s tehdy ještě neznámým faktorem, který byl označován jako faktor X. V současné době je tento vaskulární endoteliální růstový faktor známý pod zkratkou VEGF (vaskular endothelial growth factor) a je stále více spojovaný s patogenezí neovaskulárních procesů. Skupina VEGF zahrnuje placentární růstový faktor, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D a VEGF-E. Celá skupina má rozhodující roli v neovaskularizacích a stejně tak je důležitá pro integritu vrstvy RPE, Bruchovy membrány a endoteliálních buněk. K uvolnění těchto faktorů dochází převážně na povrchu RPE. Zejména pak VEGF-A hraje stěžejní roli v patologickém růstu a novotvorbě krevních kapilár a může navíc způsobovat nitrooční záněty kvůli zvýšené permeabilitě cév. VEGF působí skrze dva receptory tyrosinkinázy, zahrnující receptor 1 a receptor 2, které jsou přítomny na povrchu endoteliálních vaskulárních buněk. Ačkoli slučivost receptoru 2 je o dost menší, než je tomu u prvního receptoru, hraje důležitější roli v neovaskulárních procesech.

Hypoxie stimuluje tvorbu VEGF v téměř všech typech tkání, včetně očí. Na modelu ischemické retinopatie u myši byl prokázán zvýšená hladina VEG faktorů, zejména pak ve vnitřní nukleární vrstvě sítnice, Müllerových buňkách. Expresí růstových faktorů v ischemické tkáni je buďto vázána na místní povrch buněk nebo bazální membráně nebo volně prostupuje do sklivce. Protože je ischemie sítnice přímo spojena s produkcí VEGF, je možnost snížení produkce těchto faktorů pomocí obnovení průtoku krve či způsobení zániku retinální tkáně, například pomocí laserové fotokoagulace. Tím se dosáhne regrese neovaskularizací.

[6]

3.1 Anti-vaskulární endoteliální růstový faktor

Po ustanovení VEG faktorů jako hlavní příčiny rozvoje neovaskularizací, byly hledány nové látky, které by blokovaly působení růstového faktoru, a předcházely tak dalšímu rozvoji neovaskularizací. První výsledky byly dosaženy pomocí účinné látky bevacizumab, obchodním názvem Avastin, což je látka navržena proti působení všech druhů VEGF. Látka byla schválena v roce 2004 jako možná léčba rakoviny tlustého

střeva v kombinaci s chemoterapií. Současně s vývojem anti-VEGF terapie pro použití léčby rakoviny byla objevena zásadní role VEGF při vaskularizacích věkem podmíněné makulární degenerace a její vlhké formy. Jedna z prvních terapií tohoto druhu pro léčbu VPMD byl pegaptanib sodný, obchodním jménem Macugen. Schválený k léčbě vlhké formy VPMD byl taktéž v roce 2004 a tím se stal prvním schváleným antiangiogenním lékem pro oční neovaskularizace. Třetím přípravkem je ranibizumab, obchodně nazýván Lucentis. Avastin a Lucentis mají podobnou schopnost vázat VEGF, což je způsobeno podobností jejich molekulární stavby. Oba léky jsou geneticky modifikované proteiny ze stejné monoklonální protilátky proti VEGF. Liší se ve své velikosti a schopnosti vázat VEGF, kdy Lucentis má pouze jedno vazebné místo pro sloučení s VEGF, Avastin má potom hned dvě. [6]

3.2 Léčba anti-VEGF preparáty

Léčba anti-VEGF látkami otevřela zcela nové možnosti v oční medicíně. V dnešní době se úspěšně používají k léčbě věkem podmíněné makulární degenerace a makulárního edému, vzniklého z diabetické příčiny nebo vlivem okluze retinální vény.

Věkem podmíněná makulární degenerace

Jak už bylo řečeno v první kapitole, VPMD je nemoc nejvíce spojovaná právě s choroideálními neovaskularizacemi. Zdá se, že oxidační činidla urychlují v Bruchově membráně zánětlivé procesy vedoucí ke zvýšené sekreci VEGF z buněk RPE, což následně vede k neovaskularizacím. Proto pacientům se středně těžkou až těžkou formou suchého typu VPMD může pomoci antioxidantní terapie. Způsoby léčby VPMD byly již podrobně popsány v první kapitole, s nástupem anti-VEGF preparátů se však léčba velmi změnila. Studie MARINA [7, 8] provedla výzkum efektu injekce Lucentisu na pacientech s minimálně klasickou nebo okultní CNV a druhá studie nazvána ANCHOR [9] posuzovala účinek stejné látky na převážně klasickou CNV. U 90 % ošetřených pacientů bylo zachováno vidění nebo zaznamenalo pouze slabé snížení zraku. Dokonce po dvou letech sledování stále více než 40 % pacientů mělo zrakovou ostrost 6/12 nebo lepší v obou studiích. To bezpochyby dokazuje stabilizační efekt látky Lucentis u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací a možnost až 40 % zlepšení zrakové ostrosti.

Další přípravek přímo k léčbě vlhké formy VPMD nese název aflibercept, obchodním názvem Eylea. Doporučená dávka je 2 mg přípravku podávaného zpočátku ve třech dávkách vždy s měsíčním rozestupem a následně každé dva měsíce po dobu jednoho roku. Po uplynutí roční léčby je možné intervaly mezi dávkami prodloužit.

[6, 10]

Diabetický makulární edém

Dlouhotrvající hyperglykémie vede k aktivaci látek způsobujících syntézu vaskulárního endoteliárního růstového faktoru. Zvýšená hladina VEGF pak vede k proliferativní diabetické retinopatii, cévnímu prosakování a hromadění tekutiny, projevujícím se jako diabetický makulární edém. Měsíční dávky Lucentisu pomáhají zlepšit vidění a zredukovat centrální makulární tloušťku. Anti-VEGF terapie může být kombinována s použitím laserové fotokoagulace ve snaze snížit počet nutných dávek injekcí. Studie prokazují však větší účinnost, zlepšení vidění i anatomické zlepšení, za použití monoterapie Lucentisem na rozdíl od léčby laserovou fotokoagulací či kombinací obou metod. Zlepšení ve vidění se uvádí kolem 7 – 10 písmen. Podobně je tomu u přípravku Avastin. Výsledkem je zlepšení schopnosti číst o 5 – 8 písmen oproti slabším výsledkům, dosažených fotokoagulací. Zpětné posouzení testovaných pacientů navíc odhalilo ústup retinálních neovaskularizací. Avastin je používán i jako tzv. *off label* léčba před PPV u pacientů s agresivním postupem neovaskularizací. Předoperační podávání látky prokázalo vliv na snížení výskytu recidivujícího krvácení do sklivce. Navzdory tomu není doporučováno používání této metody kvůli obavám ze systémových komplikací, které jsou u nestabilních diabetiků známé. [6]

V České republice se látka Avastin v oftalmologii nepoužívá, jelikož byla řádně otestována a schválena pouze pro onkologickou léčbu. Ačkoli je prokázán pozitivní vliv Avastinu pro nitrooční použití, nejsou známy všechny jeho účinky a tím může být jeho užití pro léčbu očního pozadí potencionálně nebezpečné.

Při nasazení léčby přípravkem Eylea je doporučené dávkování 2 mg každý měsíc po dobu pěti měsíců a poté je interval zkrácen na aplikaci jedné injekce každé dva měsíce. Po jednom roce léčby mohou být v závislosti na odpovědi pacienta na léčbu podávány injekce s většími rozestupy. Pokud pacienti na léčbu nereagují, měla by být ukončena. [10]

Edém makuly vzniklý okluzí retinální vény

Při okluzi retinální vény se úroveň VEGF zvyšuje úměrně ke stupni retinální ischémie a závažnosti makulárního edému. Primární studie zveřejnily příznivé výsledky při použití Lucentisu a Avastinu. Redukují vazopermeabilitu, ale nedokáží zcela zastavit probíhající patologický proces. Doba trvání účinku není jasná, ale zdá se, že efekt se snižuje již po pár týdnech od poslední aplikace a léčbu je třeba opakovat po čtyřech týdnech. Po léčbě okluze retinální vény a redukcí makulárního edému se až 60 % pacientů zlepšilo ve čtení o 3 řádky. Při užití přípravku Eylea se doporučuje dávkování 2 mg do oka každý měsíc, při dobré reakci na léčbu je možné interval mezi dávkami prodloužit, v opačném případě je nutné léčbu Eyleou vysadit. [6, 10]

3.2.1 Bevacizumab (Avastin) a ranibizumab (Lucentis)

Látka Avastin je neselektivní anti-VEGF látka, navržená pro léčbu pacientů s metastazujícími karcinomy. Pro intravitreální použití byl vyzkoušen ještě před komerční dostupností Lucentisu a byl úspěšný. Avšak obavy ze systémových komplikací vedlo k založení klinické studie označované jako CATT study. Studie byla primárně určena ke zjištění, zda Avastin funguje stejně dobře jako Lucentis, co se týče výsledků ve vidění (s tolerancí rozdílu menší než na 5 písmen) a také ke zjištění, zda nedochází k žádným bezpečnostním rozdílům mezi oběma léky. Závěrem byly shodné výsledky při podávání obou léků měsíčně během jednoho roku, avšak při režimu podávání léků nepravidelně podle potřeby byly výsledky neprůkazné. Lucentis vykázal stejně dobré výsledky, i když byl podáván pravidelně měsíčně nebo podle potřeby. Oba léky podávané těmito způsoby vykazaly redukcí množství tekutiny pod sítnicí v průběhu léčby, musely být však podávány minimálně jednou měsíčně. Četnost očních infekcí po následných injekcích byla podobná mezi oběma léky a shodovala se s výsledky z jiných velkých studií. CATT studie prokázala podobná rizika úmrtí, zástavy srdce či mrtvice u obou léků, ale o trochu vyšší pravděpodobnost potřeby hospitalizace pacientů kvůli jiným komplikacím v případě podání přípravku Avastin. Není však jasné, zda míry těchto nežádoucích účinků byly výrazně vyšší než u neléčených pacientů s podobnými rizikovými faktory. [11]

As needed regimen je anglické označení pro metodu měsíčního dávkování léku. Studie zabývající se léčbou neovaskularizací u pacientů s vlhkou formou VPMD pomocí léku Lucentis, nesoucí název PrONTO [12], podávala pacientům variabilní dávkování této látky nitroočně do sklivce během více než dvou let. Téměř 40 pacientů dostávalo 3 x 0,5 mg látky měsíčně a pokud bylo na OCT nalezeno zvýšení centrální retinální tloušťky o minimálně 100 μm nebo došlo ke ztrátě 5 a více písmen v tabulce ETDRS s nejlepší korekcí, léčebný proces byl opakován. Za 24 měsíců bylo průměrné zlepšení zrakové ostrosti o 11 písmen v průměru s 9,9 použitými injekcemi. Ve třetí fázi testování přípravku Lucentis studie SAILOR [13] podávala lék pacientům všech typů vlhké formy VPMD. Avšak tvrdí, že čtvrtletní kontroly pacientů nejsou dostatečné pro kontrolování a zachycení postupu nemoci. Při každé ze studií měli pacienti bez anti-VEGF léčby podstatně horší výsledky. Studie HORIZON [14] prokázala, že zpoždění v zahájení léčby je spojeno se slabšími výsledky ve vidění a během snížení dávek v dalších letech dochází ke zrakovému úpadku.

Druhou možností je kombinace metody dávkování léku, které zahrnují měsíční kontroly a injekce při recidivujícím nebo přetrvávajícím makulárním krvácení. Anglicky je tento způsob podávání léku nazván jako *treat-and extend regimen*. Tento způsob léčby zahrnuje prodlužující se intervaly mezi jednotlivými aplikacemi a to až 10 týdnů, pokud není na OCT zjištěna tekutina. Pokud je tekutina přítomna, interval se mezi procedurami zkracuje. Způsob tohoto dávkování může být variabilní podle okolností, což může zahrnovat zhoršení vidění a makulární hemoragii. Stejně tak může být lék podáván v delších intervalech až do 12ti týdnů. Retrospektivní srovnání obou technik v podávání léků přineslo v průměru lepší výsledky pro metodu *treat and extend*. Zraková ostrost byla lepší v průměru o 10,8 písmene oproti 2,3 písmene při podávání léku v měsíčních rozestupech. Pacienti první skupiny měli za sebou podstatně více aplikací. [6]

Výzkum s názvem ABC trial [15] zjišťoval účinky Avastinu na náhodně zvolených 131 pacientech. Po náhodném rozdělení byla jedné skupině aplikována iniciální fáze 3 dávek Avastinu v šesti týdenních intervalech s následnou léčbou podle potřeby. Druhá skupina byla alternativně léčena pomocí Macugenu, fotodynamické terapie nebo placebem. 32 % pacientů ve skupině s podaným Avastinem získalo zlepšení zrakové ostrosti nejméně o 15 písmen, dohromady v průměru o 7 písmen během sedmi aplikací léku. Ve druhé skupině došlo v průměru k poklesu vidění o 9,4 písmen. [6]

Několik menších retrospektivních studií prokázalo masivní zlepšení v ostrosti vidění se vzorcem tří počátečních dávek a následné léčbě založené na nálezech z OCT. Zpětné studie ukázaly, že po měsíčních aplikacích Avastinu i bez první iniciální fáze tří dávek, došlo u pacientů ke stabilizaci stavu či zlepšení zrakové ostrosti. Gupta a kolektiv sledovali 166 očí na 159 pacientech během roku a půl. Lék se podával měsíčně do oka, dokud nebyl nález na OCT bez výpotku. V prvním roce až 35% pacientů dosáhlo zlepšení minimálně o 3 řádky a až u 52 % pacientů nedošlo k recidivě přes jeden a půl roku. Látka Avastin má průměrně větší extenzivitu, než je tomu u Lucentisu. Také jsou s ním spojeny nižší léčebné náklady, nežli u jiných látek. [6]

3.2.2 Pegaptanib sodný (Macugen)

Vzniku přípravku pegaptanibu sodného předcházelo přes deset let vývoje a kooperativní spolupráce mnohých vědců. První takový aptamer byl na světě již roku 1994 z nemodifikované kombinace RNA. Kvůli snaze najít nejlepší modifikaci původní látky následovalo mnoho experimentů, z nichž vědci vyseletovali tři aptamery s velmi vysokou schopností vázat se k cílové molekule, specificky k formě VEGF enzymů. Po dalších úpravách byl nejlepší z nich vyvinut ke spolehlivým terapeutickým účelům a schválen v prosinci roku 2004 jako komerční lék. Aptamery jsou tedy RNA nebo DNA oligonukleoidy schopné tvořit vazby proteinů s cílovou molekulou, čímž zabrání spojení VEGF s lidským VEGF receptorem, tedy potlačuje činnost mnoha patogenních proteinů. Schválené a doporučené dávkování pegaptanibu sodného je 0,3 mg podávaných injekčně každých 6 týdnů při léčbě neovaskulární věkem podmíněné makulární degenerace. U této látky nebyly prokázány žádné závažnější vedlejší účinky, a to i dokonce v případě podávání léku v 10x vyšším dávkování, než je doporučeno. Macugen nezpůsobuje trvalé zvýšení nitroočního tlaku a nebyly zjištěny ani potíže spojené se závažnými systémovými onemocněními. Výsledky vlivu léku na vidění pacienta přinesly významné výhody v léčbě všech typů neovaskulární VPMD. Ve studiích dosahovali lepších výsledků pacienti léčení macugenem po dobu dva roky ve srovnání s těmi, co ukončili léčbu po prvním roce užívání. Po čase byla navíc zjištěna jeho schopnost prevence před zhoršováním zrakové ostrosti. [6]

Vlastní studii provedla i Fakultní nemocnice Olomouc (*Šín a kol.*). Srovnávala účinky Lucentisu a Macugenu na pacientech s dříve neléčenou exsudativní VPMD s přítomnou ablací RPE. Lucentis byl dávkován po 0,5 mg s iniciální fází tří aplikací po měsíci a následně podle potřeby u 37 pacientů. Macugen měl dávkování 1,25 mg po šesti týdnech po dobu jednoho roku u 17 pacientů. Pacienti skupiny s Lucentisem dostali průměrně 5,6 injekcí. Ve třech případech došlo k ruptuře RPE. U Macugenu k rupturám nedošlo a aplikováno bylo průměrně 6,4 injekcí. Výsledkem byla lepší schopnost oploštit a zmenšit rozsah ablace u Macugenu. V porovnání však nedošlo ke statisticky významným rozdílům. Při větší studii, kterou prezentoval Lommatzsch a kol., však byl výsledek lepší ve prospěch Avastinu a Lucentisu nad Macugenem. [16]

Při diabetickém onemocnění sítnice způsobuje přítomnost větší koncentrace VEGF progresi nemoci z neproliferativního stádia do proliferativního. Dvě studie ohledně diabetického makulárního edému hodnotily účinky Macugenu ve vztahu ke zrakovému zlepšení a oční i systémové bezpečnosti. *Macugen diabetic retinopathy study group* prokázala, že u většiny subjektů léčených Macugenem, došlo k regresi neovaskularizací v 36. týdnu léčby. Navíc ve výsledcích publikovali více než 15 měsíců dlouhotrvající regresi neovaskularizací po jediné aplikaci látky. Opakovaná léčba se ukázala být efektivnější než samotná konvenční léčba pomocí laseru. Pegaptanib pomáhá k morfologickému zmenšení makulárního edému a funkčnímu zlepšení vidění, makulární senzitivitě a barevnému vidění. Zlepšení zrakové ostrosti se odvíjí od poškození receptorů. Kombinovaná léčba farmakologických léčiv společně s chirurgickou terapií jsou prospěšné při léčbě makulárního edému z diabetické etiologie. Intravitreálně podávaný Macugen taktéž oddaluje potřebu vitrektomie kvůli opakovanému krvácení do sklivce u proliferativní diabetické retinopatie. [6]

Navzdory bezpečným vlastnostem Macugenu, nezpůsobujícího žádné systémové problémy, bylo jeho užití v praxi nahrazeno účinnějšími látkami Lucentis a Eylea. Pravděpodobnost stabilizace vízu při léčbě Macugenem je 65 %, u přípravků Lucentis a Eylea pak téměř 95 %.

3.2.3 Aflibercept (Eylea)

Lék Eylea je protein vzniklý z částí extracelulárních domén humánního DNA. Váže se přednostně zejména na VEGF-A protein před přirozenými receptory a tím zabraňuje jejich vazbě a aktivaci příbuzných receptorů VEGF. Tím dochází k ústupu vaskularizací a nadměrné cévní permeabilitě.

Byla provedena studie VIEW 1 (v USA) a VIEW2 (pro Evropu, Asii a jižní Ameriku) mezi přípravkem Eylea a Lucentis při léčbě vlhké formy VPMD. Lze vyvodit závěr, že zlepšení pacientů ve vidění bylo totožné, avšak s menším počtem nutných dávek u Eyley. Přesněji v číslech dosáhli pacienti léčení Eyleou během dvou let zlepšení v průměru 7,6 písmen při průměrném podstoupení 11,2 dávek. U Lucentisu dosáhli pacienti zlepšení 7,9 písmen ale za pomoci průměrně 16,5 injekcí. Při dalším srovnání těchto dvou studií vyšlo najevo, že nejlepších výsledků dosáhl režim podávání léku Eylea v dávce 0,5 mg každé 4 týdny. 96,1 % pacientům zůstal zachovalý zrak během prvního roku léčby. Při stejném dávkování léku Ranibizumab to bylo srovnatelných 94,4 %.

U léčby makulárního edému vlivem diabetu byla zjištěna rovněž vysoká účinnost přípravku Eylea. Pacienti, kteří podstupovali intravitreální léčbu jednou měsíčně, zaznamenali na konci terapie zlepšení o 12 písmen. Při podávání léku jednou za dva měsíce pak došlo v průměru ke zlepšení o 11 písmen. Výsledky se porovnávaly s účinností monoterapie laserem, kde u pacientů došlo ke zlepšení o jedno písmeno. Tím se potvrzují již zmíněné poznatky, že léčba bez nasazení intravitreálních aplikací dokáže pouze stabilizovat či zpomalit průběh nemoci.

Také při léčbě makulárního edému způsobeného okluzí kmene centrální retinální žíly zaznamenala léčba velký pokrok. 60 % pacientů během půl roku zlepšilo své čtení o 15 či více znaků při léčbě pomocí přípravku Eylea, v porovnání se 17 % zlepšením u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Bohužel léčebný efekt má tendenci při delším podávání léku slábnout. Při okluzi větve centrální retinální žíly a její léčbě bylo opět zaznamenáno zlepšení až kolem 15 písmen, ale jen u zhruba poloviny pacientů. Léčba laserem pak zlepšila výsledky jen u necelé 1/3 pacientů. Trvání účinku Eyley bylo znát však i po roce léčby i přes snížení injekčních dávek.

[10, 17]

3.4 Způsob aplikace

Základní prevencí před infekčními komplikacemi je sterilní prostředí. Nejprve se pacientům lokálně nakape do spojivkového vaku anestetikum. Pár dní před samotnou aplikací se mohou použít širokospektrá antibiotika k zabránění infekce, ale nebyly prokázány žádné významné výhody v jejich užití. Přímou před samotnou aplikací se nakape pacientovi do spojivkového vaku 5% jodpovidon. Dále se desinfikuje kůže víček a okolí pomocí 10% jodpovidonu, který je silně účinný proti různým druhům bakterií, virů, spor apod. Pacientovi se zakryje okolní kůže rouškou a použijí se rozvěrače víček. Chirurg používá při aplikaci masku. Účinná látka se aplikuje do sklivce většinou jehlou velikosti 27 G, která se zasune 3,5 až 4 mm posteriorně od limbu bulbu přes pars plana corporis ciliaris minimálně 6 mm do nitra oka a obsah je pomalu vytlačen do sklivcového prostoru. Poté se jehla pomalu vytáhne a je dobré místo vpichu po 10 sekund tamponovat štětičkou (obrázek č. 6). Pacient podstupující intravitreální aplikaci je předem rozkapán pro rozšíření zornice. Je vhodné přímo po zákroku zkontrolovat, zda nedochází ke komplikacím na očním pozadí.

Po provedení zákroku je vhodné použít lokálně antibiotika. Sleduje se pacientův stav, nitrooční tlak, jakákoli změna ve vidění. Pacient musí být poučen o nevhodnosti promnutí oka a upozorněn na všechny možné komplikace. Proto je třeba, aby hlásil každý diskomfort či bolest oka, zhoršující se vidění, zarudnutí oka či zvětšenou citlivost na světlo. Zároveň je třeba upozornit pacienta na možnost výskytu drobných zákalků ve sklivci, které jsou naprosto normální a brzy vymizí.

[6, 18]



Obr. 6 Intravitreální aplikace anti-VEGF látek (nahore), tamponáda štětičkou po aplikaci (dole) [4]

3.5 Rizika při léčbě anti-VEGF preparáty

Nejčastější nepříznivé jevy spojené s anti-VEGF terapií zahrnují endoftalmitidu, uveitidu, zvýšený nitrooční tlak, krvácení do sklivce, odchlípení sítnice a kataraktu. Podle výsledků VISION [19] studie byl výskyt těchto komplikací během jednoho roku 0,08% pro retinální odchlípení, 0,16% pro endoftalmitidu, 0,7% pro traumatickou kataraktu a 1% pro mírnou uveitidu. Vzácně může dojít k progresi katarakty, zejména při špatné technice provedení při aplikaci. Zvýšený nitrooční tlak bývá ve valné většině jen přechodný, ale doporučuje se rutinní monitoring pacientů po aplikaci anti-VEGF látek. Nitrooční záněty po aplikaci Lucentisu byly ve studiích v zastoupení

mezi 1,4 - 2,9 %. U látky Avastin tomu bylo podstatně méně. V číslech mezi 0,09 - 0,4 %.

Mezi nejčastější komplikace u přípravku Eylea patří hemoragie spojivky, bolest oka, odloučení sklivce, progresse katarakty, sklivcové vločky a zvýšený nitrooční tlak. Zvýšené riziko konjunktiválního krvácení bylo u pacientů, kterým byla podávána antitrombotika. U této rizikové skupiny pacientů byl srovnatelný výsledek výskytu krvácení s přípravkem Lucentis.

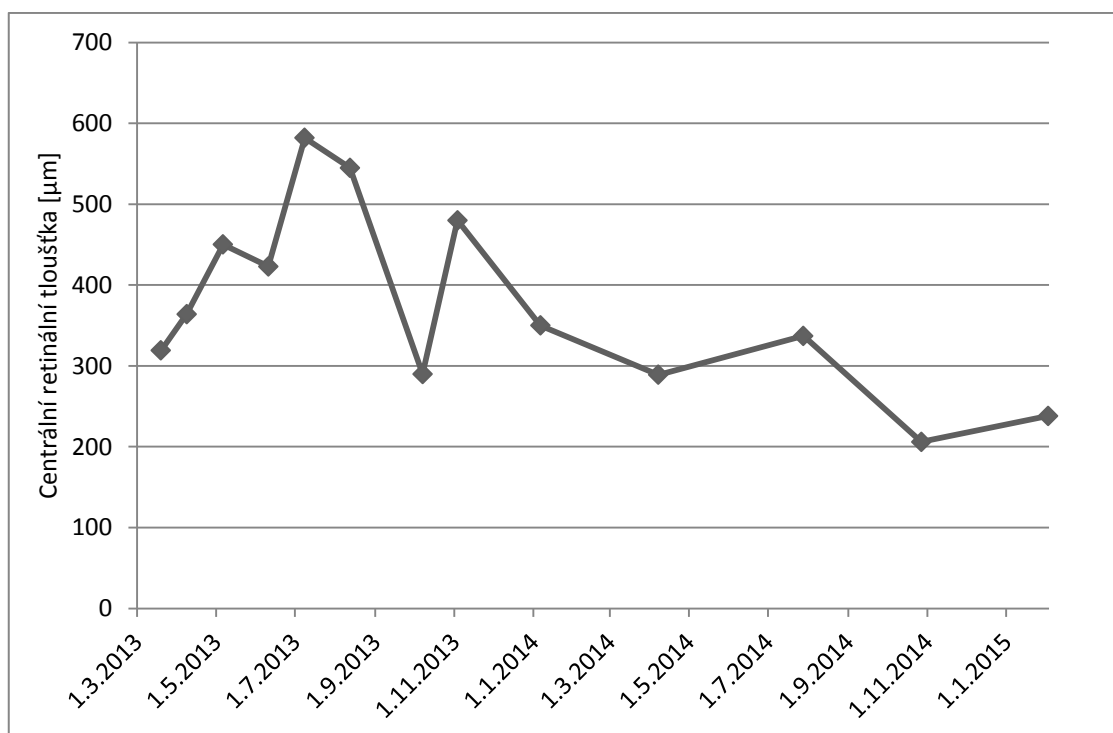
Mezi další rizika byla zařazena i progresse geografické atrofie u VPMD. Podle studie CATT je 25,8 % riziko u měsíčního podávání látky Lucentis ve srovnání s 12,9 % u léku Avastin. Studie VISION nezjistila žádné nežádoucí účinky u léku Macugen až do dvou let od podání. Závažnějším zjištěním byla v porovnání s Macugenem zvýšená incidence srdečních infarktů a mrtvice při podávání 0,5 mg léku Lucentis. V číslech vyšel rozdíl ve studii MARINA a ANCHOR 1,3 % oproti 2,9 %. Od té doby se nedoporučuje léčba anti-VEGF preparáty pro pacienty s nedávnými kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními obtížemi, dále u pacientů s hypertenzí, u těhotných a u pacientů se zkušeností uveitidy po aplikaci anti-VEGF látek. Při srovnávání možnosti vzniku trombózy však nebyl uveden ve studiích žádný rozdíl mezi látkami. Jedině při srovnání skupiny pacientů léčených Eyleou, bylo zjištěno oproti Lucentisu zvýšené riziko o 0,1 % ve výskytu tromboembolických příhod. Co se týče vzácných systémových vedlejších účinků, pouze u látky Avastin se objevily případy přední ischemické optické neuropatie, venózní okluze sítnice nebo akutního snížení funkce ledvin. Další kontraindikací je alergie pacienta na účinné látky. U pacientů, kteří užívali přípravky na ředění krve je taktéž zvýšené riziko krvácivosti z malých krevních cév ve vnější vrstvě oka. Léčba je taktéž odložena, pokud u pacienta probíhá aktivní nitrooční zánět nebo periokulární infekce.

Anti-VEGF látky jsou revolucí v léčbě mnoha retinálních onemocnění a nabízí zlepšení vidění při léčbě mnoha z nich. Ačkoli jsou intravitreálně podávané léky řádně podrobeny přísným zkouškám a schváleny pro léčbu, nelze ještě s jistotou tvrdit, že známe všechny možné dlouhodobé účinky.

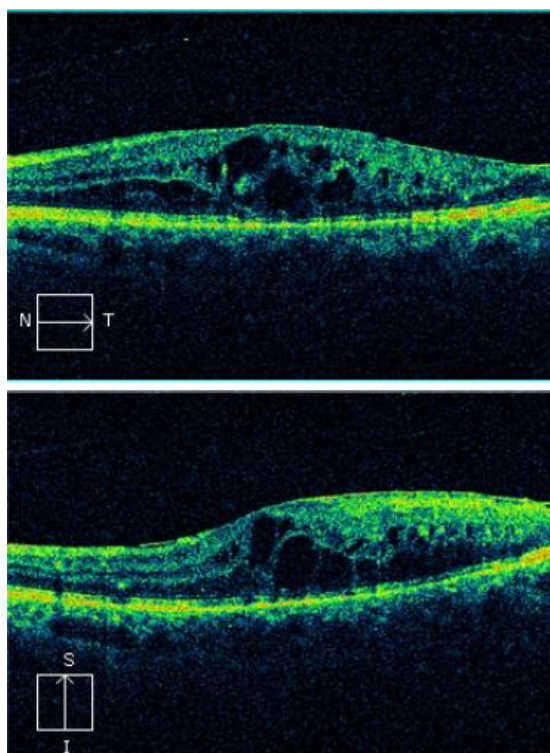
[6, 10]

4 PŘÍPADOVÁ STUDIE

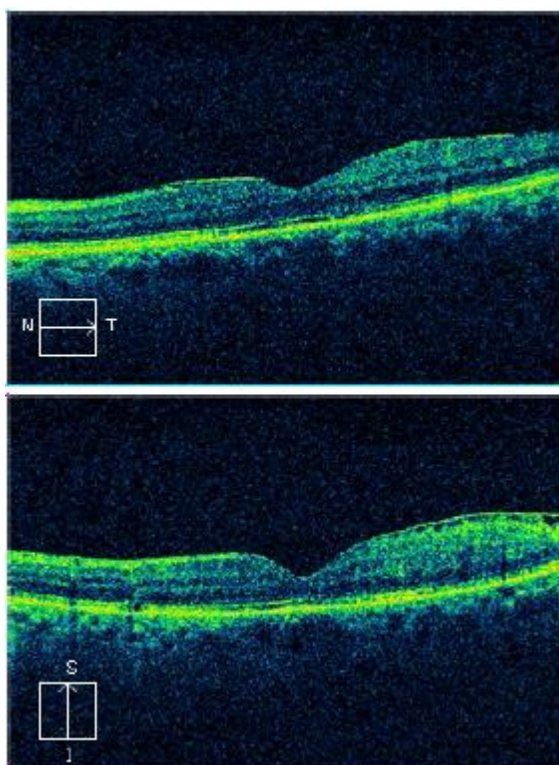
Pro názorný příklad mi bylo umožněno z Fakultní nemocnice v Olomouci porovnat pár snímků anonymního pacienta v čase. Jedná se o další možný případ, kdy je nasazena intravitreální léčba a tím je okluze retinální vény. Terapie byla provedena pomocí přípravku Lucentis se současným použitím laserové fotokoagulace. Lucentis byl zpočátku aplikován v dávkování po měsíci a následně podle nálezu z OCT. Další dávky vycházely následně jednou za dva měsíce a nakonec byla doba mezi dávkami prodloužena na jednu aplikaci za čtvrt roku. Ze všech záznamů z dvouletého užívání přípravku Lucentis je zřejmá počáteční recidiva edému v oblasti makuly (tabulka č. 1), která trvaleji klesla pod hranici centrální tloušťky 250 μm až ke konci druhého roku od začátku léčby. Tato hranice je rozhodujícím faktorem pro rozhodnutí k další aplikaci léku. Pacient byl léčen v rozmezí od března 2013 do února 2015. Od poslední kontroly zatím k další recidivě nedošlo.



Graf č. 1 Porovnání centrální retinální tloušťky v čase mezi jednotlivými dávkami přípravku Lucentis



Obr. 7 První záznam centrální makulární tloušťky pacienta z OCT před zahájením léčby intravitreálně podaného léku Lucentis [4]



Obr. 8 Výsledný obraz OCT totožného pacienta po téměř dvouleté léčbě [4]

ZÁVĚR

Hlavním cílem bakalářské práce bylo objasnit výhody nové metody léčby pomocí intravitreálně podávaných anti-VEGF látek. Čtenář se dozvěděl o věkem podmíněné makulární degeneraci a makulárním edému, jejich vzniku, projevech a komplikacích. Poučil se o mnohých metodách vyšetření a léčby. Kromě fotodynamické terapie, která bývá ještě kombinovaná právě i s anti-VEGF léčbou, jsou ostatní zmíněné metody terapie využívány již zřídka. Jejich užití v minulosti přineslo spíše jen zpomalení či stabilizaci nemoci. Díky intravitreálně aplikovaným anti-VEGF látkám dochází k regresi neovaskularizací a tím ke zlepšení zrakové ostrosti. Práce popsala výsledky mnohých klinických studií. Jelikož se anti-VEGF léčba v praxi aplikuje teprve od roku 2004, nejsou ještě známy všechny možné dlouhodobé účinky léků. Proto i nadále zůstává perspektivním objektem dalších studií. Práce přiblížila čtenáři samotnou metodu aplikace látek do oka a rizika s tím spojená. Popsala tedy možná onemocnění a komplikace po léčbě, ale i faktory, která jsou pro samotnou léčbu kontraindikací.

V současné době se nejvíce užívají k léčbě anti-VEGF látky Lucentis a Eylea. Oba přípravky jsou nové molekuly, vážící se efektivně na růstový endoteliální faktor. Jejich úspěšnost stabilizace vízu je kolem 95 %. Tím nahradily zpočátku nejvíce využívaný Macugen, který dosahuje úspěšnosti léčby okolo 65 %. Svou selektivní schopností vázat se na receptory VEGF však nezpůsobuje žádné ze systémových komplikací. Avastin má sice prokázané pozitivní účinky i pro nitrooční léčbu, indikovaný a řádně otestovaný je však pouze pro onkologickou léčbu. Ačkoli je tato látka finančně nejdostupnější, z bezpečnostních a právních důvodů se pro oční léčbu využívá pouze off label, neboli mimo své schválené indikace ve speciálních případech. V České republice však v současné době využívána není.

Každý lékař přihlíží individuálně ke všem záznamům pacienta a vybírá pro něj nejvhodnější lék. V případě potřeby je vysazen a nahrazen jiným. Dávkování léků má svá doporučení, avšak nejsou dosud pevně ustálená. Léky jsou pak povětšinou dávkovány zpočátku v krátkých intervalech po měsíci a poté individuálně podle potřeby. U přípravku Eylea je doporučeno aplikovat lék následně ještě stabilně každé dva měsíce po dobu jednoho roku od zahájení léčby. Pro dobrou představu je práce doplněna případovou studií anonymního pacienta. Záznamy z OCT jasně ukazují pozitivní vliv terapie během dvouleté léčby.

SEZNAM LITERATURY A ZDROJŮ

- [1] CIHELKOVÁ I., SOUČEK P. *Atlas makulárních chorob*. Praha: Galén, 2005. ISBN 8024611309
- [2] KUCHYNKA, P. a kol. *Oční lékařství*. Praha: Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8
- [3] KOLÁŘ, P. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada Publishing, 2008. ISBN 9788024726052
- [4] Ze soukromých zdrojů oční kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, nálezy anonymních pacientů, poskytnuto 15.4.2016
- [5] KELLNER U., WACHTLIN J. *Retina. Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Georg Thieme Verlag KG, 2008. ISBN 9783131438812
- [6] SHALABH Sinha, LALIT Verma. *Intravitreal injections*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., 2014. ISBN 978-93-5152-102-0
- [7] BOYER D., ANTOSZYK A., AWH C., BHISITKUL R., SHAPIRO H., ACHARYA N. MARINA Study Group. *Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*. 2007; 114:246-52
- [8] CHANG T., BRESSLER N., FINE J., DOLAN C., WARD J., KLESERT T. MARINA Study Group. *Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial*. *Arch Ophthalmology*. 2007; 125:1460-9
- [9] BROWN D., MICHELS M., KEISER P., HEIER J., SY J., IANCHULEV T. ANCHOR Study Group. *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. *Ophthalmology*. 2009; 116:57-65.e5
- [10] European Medicines Agency, poslední aktualizace listopad 2015 [cit. 2016-4-19], dostupný z www.ema.europa.eu

- [11] MARTIN D., MAGUIRE M, et al. *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group*. Ophthalmology. 2012;119(7):1388-98. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053. Epub 2012 Mai
- [12] LALWANI A., ROSENFELD P., FUNG A., et al. *A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study*. American Journal of Ophthalmology. 2009; 148(1): 1-3
- [13] BOYER S., HEIER J., BROWN D., FRANCOM S., IANCHULEV T., RUBIO R. *A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology. 2009;116(9):1731-9
- [14] Ranibizumab safe and effective over long term in HORIZON extension study. Ophthalmology Times, 2009
- [15] TUFAIL A., PATEL P., EGAN C., et al. *Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study*. British Medical Journal. 2010
- [16] ŠÍN M., JAKUBCOVÁ M., CHRAPEK O., PRACHAŘOVÁ Z., ŠIMIČÁK J., ŘEHÁK J. *Porovnání účinků ranibizumabu a pegaptanibu sodného na velikost ablace RPE při léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace*. Česká a slovenská oftalmologie, roč. 68, 2012, č. 2, str. 58-59, ISSN 1211-9059
- [17] SCHMIDT-ERFURTH U., KAISER P., KOROBELENIK J., et al. *Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies*. Ophthalmology. 2014; 121(1):193-201. [cit. 2016-4-20], dostupný z www.eylea.com
- [18] CHRAPEK O., JIRKOVÁ B. *Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů*. Remedia, září 2008 [cit. 2016-04-10], dostupný z: www.remedia.cz
- [19] D'AMICO D., MASONSON H., PATEL M., ADAMIS A., CUNNINGHAM E. Jr., GUYER D., et al. VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. *Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials*. Ophthalmology. 2006;113:992-1001

SEZNAM UŽITÝCH ZKRATEK

ANCHOR	anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in AMD
BRVO	okluze větve retinální vény (branch retinal vein occlusion)
CATT	comparison of AMD treatment trial
CNV	choroideální neovaskulární membrána
CRVO	okluze kmene centrální retinální vény (central retinal vein occlusion)
DME	diabetický makulární edém
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study
Gy	grey [$\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}$], jednotka absorbované dávky záření
MARINA	minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of neovascular AMD
OCT	optická koherenční tomografie
PPV	pars plana vitrektomie
PrONTO	the prospective OCT imaging of patients with neovascular AMD treated with intraocular ranibizumab
RPE	retinální pigmentový epitel
RVO	okluze retinální vény (retinal vein occlusion)
SAILOR	safety assessment of intravitreal Lucentis for age-related macular degeneration
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VIEW	vascular informatics using epidemiology and the web
VISION	VEGF inhibition study in ocular neovaskularization
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace